



*Aus Liebe zum Menschen.*

ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

# NEBENWIRKUNGEN DER BLUTTRANSFUSION

Maya Winter



# SHOT (severe hazards of transfusion)

## 1.) Ni SHOT

- IMMUNOLOGISCH
- NICHT IMMUNOLOGISCH

## 2.) TTI (Transfusion transmitted infections)

- VIRAL
- BAKTERIELL
- ANDERE



# Ni SHOTs: (Noninfectious serious hazards of transfusion). TR nicht infektionsbedingt-“LEADING COMPLICATION“

## 1. IMMUNOLOGISCH BEDINGT

- a) **Hämolytische TR** ( z.B: ABO inkompatible Transfusion)
  - i.) **akute**
  - ii.) verzögert
- b) Allergische, **anaphylaktische TR**
- c) TRALI (**T**ransfusion **R**elated **A**cute **L**ung **I**njury)
- d) TA-GVHD
- e) TRIM
- f) Mikrochimärismus
- g) Alloimmunisierung
- h) FNHTR (durch Prestorage Filterung sehr selten )
- i) PTP (sehr selten, meist anti-HPA-1a)



**Ni SHOTs: (Noninfectious serious hazards of transfusion).**

**Transfusionsnebenwirkungen nicht infektionsbedingt**

## 2. NICHT IMMUNOLOGISCH BEDINGT

- a) **Fehltransfusion (FALSCHER ERGÄNZE FÜR DEN FALSCHEN PATIENTEN)**
- b) **Nicht immunologisch bedingte Hämolyse**
- c) **TACO (T Transfusion A ssociated C irculatory O verload)**
- d) Nebenwirkungen bei Massivtransfusionen
- e) **Lagerschäden**
- f) Untertransfusion, Übertransfusion
- g) Eisenüberladung

### a.) Hämolytische TR

#### ■ i.) akute hämolytische TR

**Ursache:** Transfusion gegen bestehende Blutgruppen-Antikörper mit Aktivierung des Komplementsystemes  
→ sofortige Zerstörung der transfundierten Ery's  
typisches Beispiel: ABO -Inkompatibilität

**Häufigkeit:** 1 : 20 000 bis 1 : 50 000

**Mortalität:** 1 : 1 800 000 (Lider et al 2000)

#### ■ ii.) verzögerte hämolytische TR

**Ursache:** Vorimmunisierte Empfänger, Ak-titer nicht mehr nachweisbar, durch Transfusion neuerlicher Kontakt mit Ag  
→ rascher Abbau der transfundierten Ery nach 5 -10 d  
typisches Beispiel: RhD, Kell, Kidd, Duffy

**Häufigkeit:** 1 : 3.000 bis 1 : 5.400

**Mortalität:** kaum

### b.) allergische, anaphylaktische TR- plasmabedingt

- „Urticaria“- etwa 1% keine Reduktion durch Filtration ,harmlos
- Anaphylaxie 1 : 150 000
  - < 20% IgA Defizienz bei Pat. mit Anaphylaxie
  - Ev. HLA-Ak, Antikomplement Ak
  - Screening gesunder Blutspender: 1 : 1 200 Anti- Ig A- allein nicht die Ursache

**PRÄVENTION :Gewaschene Produkte, IgA defiziente Spender**

#### 1. GESICHERTES TRALI

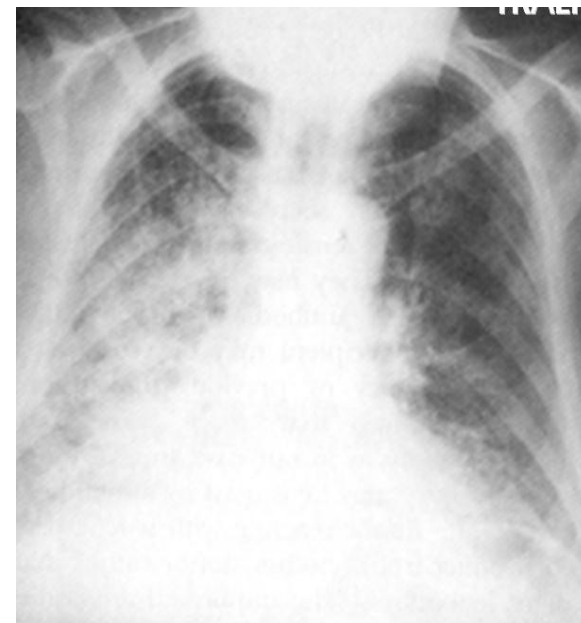
##### a. ALI

- i. Akutes Auftreten
- ii. Hypoxämie (  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ,  
oder  $\text{SpO}_2 < 90\%$  (RL)
- iii. Radiologisch AP: bilaterale Infiltrate
- iv. Kein zirkulatorischer Overload

##### b. Kein ALI vor Transfusion

##### c. Während oder 6 h nach Transfusion

##### d. Kein temporärer Zusammenhang mit anderen Risiken f. ALI



#### 2. MÖGLICHES TRALI

##### a,b,c vorhanden

##### d. klarer temporärer Zusammenhang mit anderen Risiken f. ALI

### c.)TRALI

#### 2-Event-Entität.

1. Endothelaktivierung d. präexistente inflammatorische Bedingungen  
Sequestrierung neutrophiler Granulo in der Lunge
2. Ak und andere Faktoren (bioaktive Lipide, Zytokone, CD40 Ligand) die während der Lagerung akkumulieren aktivieren neutrophile Granulo

Häufigkeit: ARC: 2009: 1 : 200 000 Plasma

1 : 320 000 PLT

1 : 2 500 000 RBC

Deutschland 2009 1 : 66 000 Plasma

1 : 420 000 PLT

1 : 2 900 000 RBC

**RISIKO:** Massivtr, Kardiale Erkr, Hämoblastosen, Sepsis

**PRÄVENTION:** SD-Plasma (kein TRALI!), Additivlösung für Thrombo, männliche Spender oder Nullipara

Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland



## Ni SHOT

### 1. IMMUNOLOGISCH BEDINGT

#### d.) TA-GVHD

- 1-6-Wochen nach Transfusion beim immunkompromittierten Patienten
- 90% Mortalität
- Selten auftretend durch Prävention (2001-2006 kein Fall im UK)



**PRÄVENTION: Y-Bestrahlung der Blutprodukte,  
Pathogeninaktivierungsverfahren**



## Ni SHOT

### 1. IMMUNOLOGISCH BEDINGT

#### e.) TRIM (Transfusion-related Immunmodulation)

- In der Vorfiltrationsära von großer Bedeutung und kontroversiell diskutiert, keine Studien nach Leukofiltrationsimplementierung.



## Ni SHOT

### 1. IMMUNOLOGISCH BEDINGT

#### f.) Alloimmunisierung

- **RBC**: nur 2-8% der chronisch transfundierten Patienten entwickeln RBC- Alloantikörper.
- 30-80 % Anti-D-Ak Entwicklung
- Neben der Dosis, der Transfusionsfrequenz, der Antigenunterschiedlichkeit, dem Immunstatus des Empfängers scheint auch der HLA Typ eine Rolle zu spielen.
- **PLT**: HPA Immunisierung nicht durch Filtration verringert.



Ni SHOTs:

## 2. NICHT IMMUNOLOGISCH BEDINGT:

*Aus Liebe zum Menschen.*

### a.) Fehltransfusion

## FALSCHES ERY FÜR DEN FALSCHEN PATIENTEN

URSACHE: MEIST BANALE VERWECHSLUNG

Häufigste Komplikation ca. 75%- oft nicht bemerkt

### ABO-Inkompatibilität

Häufigkeit: 1 : 14 000 bis 1 : 50 000

Mortalität: 1 : 1 800 000 (Lider et al 2000)

### a.) Fehltransfusion ICBT

#### 1. Blutprobenentnahme

- Anderes Blut im Röhrchen Median Rate. 1 : 2000 (Dzik 2003)
- (falsche Beschriftung, Befüllung vor Beschriftung, Patientenverwechslung)
- Abnahmefehler: Falsche Werte

#### 2. Laborfehler

Ca 30% der IBCT- 10% Bestimmungen außerhalb der Kernarbeitszeit, jedoch 50% der Fehler

#### 3. Fehlerhafter Bedsidetest :

ca. 27%

#### 4. Kombination mehrer Fehler 50%

#### 5. Falsche Spezifikation

## 2. NICHT IMMUNOLOGISCH BEDINGT:

### b.) TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload)

- Nicht durch Ak bedingt
- Vorwiegend bei jungen Patienten oder  $> 60$  a, Frauen, Cardiopulmonale Vorerkrankung.
- Häufigkeit: möglicherweise bis 1 : 100- 1 : 10 000
- Volumsüberlastung
- Symptomatik: unmittelbar nach oder während der Transfusion ,  
Dyspnoe, Orthopnoe, periphere Oedeme,  
RASCHER RR- Anstieg

PRÄVENTION: langsame Transfusion, genaue  
Indikationsstellung

	TRALI	TACO
Clinical manifestations	Dyspnea, respiratory distress, hypoxia, pulmonary edema, fever, tachycardia, hypotension (within 6 hours of a transfusion).	Dyspnea, respiratory distress, hypoxia, orthopnea, hypertension, jugular venous distention, congestive heart failure (during or soon after a transfusion).
Pathophysiology	Antibody mediated (anti-HLA or anti-HNA antibodies, typically against recipient antigens), lipid mediated, or other.	Volume overload.
Chest X-ray and laboratory findings	Chest X-ray may show bilateral infiltrates in interstitial and alveolar spaces, lack of cardiomegaly. No elevation in BNP.	Chest X-ray may show alveolar and interstitial edema, Kerley B-lines, pleural effusions, or cardiomegaly. Elevated BNP or post/pre BNP ratio.
Treatment	Stop transfusion. Supportive care, including oxygen and possibly ventilatory support. Diuretics typically aren't effective.	Stop transfusion. Supportive care, including diuretics. Sit patient upright. Consider phlebotomy in severe cases.
Reporting	Report to transfusion service for transfusion reaction evaluation. Transfusion service will report reaction to donor center for further evaluation (including donor screening for anti-HLA and anti-HNA antibodies).	Report to transfusion service for transfusion reaction evaluation.
Future transfusion	Avoid further transfusions from	Transfuse future blood products



## Ni SHOTs:

## 2. NICHT IMMUNOLOGISCH BEDINGT: Aus Liebe zum Menschen.

### e.) Lagerschäden

Es kommt zu

- **Biochemisch/metabolischen Veränderungen**

↑Laktat ↓PH, ↓ATP, ↓2,3,DPG, ↓Gluthation,  
↓S-Nitrosohemoglobin (SNO-H)

- **Biomechanischen Veränderungen**

↑Vesikulation, ↓ Membranoberfläche, ↓ Formbarkeit,  
↑Phosphatidylserin

- **Oxydativen Veränderungen**

Hb Denaturierung, Lipidperoxidation, Freisetzung oxydativer Substanzen.



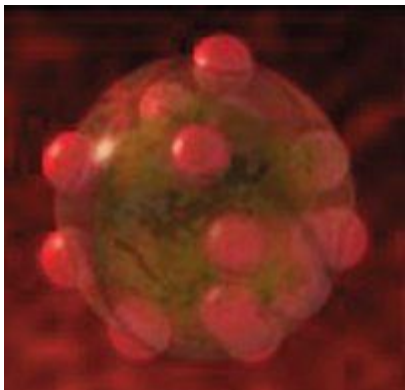
### e.) Lagerschäden

- Retrosp. Studie (koch 2009, Br.Med:J.): Je 3000 cardiochirurgische Patienten je 10 000 Konserven (<14d>14d Lagerzeit) -  $\Delta$  1a Mortalität, 72 h Beatmung, Nierenversagen, Sepsis
- Andere Studien kein Unterschied ( van Wattering Trf 2006)
- 5.2008 :AABB:  
solange es keine prospektiven, randomisierten klinischen Studien gibt, kein Abgehen der jetzigen Transfusionspraktiken



Aus Liebe zum Menschen.

ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ



Viren

# Tranfusionsrelevante Infektionen

## BAKTERIEN



Pilze

Protozoen



Würmer



Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland

Agent	Transfusion Transmission
<b>Parasites</b>	
Malaria	Rare cases 1 : 4 000 000 USA
Babesia	Occasional cases, endemic
<i>T. cruzii</i>	Occasional cases, US
<i>T. gondii</i>	Rare cases
Leishmania	Rare cases (< 5 worldwide)
<b>Bacteria</b>	
Contaminants	Approximately 1:3,000 platelet units
Specific Agents	
<i>T. pallidum</i>	Rare cases
<i>B. burgdorferi</i>	No known cases
<i>E. chaffeensis</i>	No known cases
<i>E. cytophagophilia</i>	One possible case
<i>R. rickettsii</i>	One reported case
<b>Viruses</b>	
HIV	Rare cases
HCV	Rare cases
HBV	Occasional cases
HTLV	Rare cases
CMV	Occurs, threat to specific pts
EBV	Occurs, threat to specific pts
B19	Occurs, threat to specific pts
HAV	Rare cases
HGV	Occurs, not a threat to pts
TTV	Occurs, not a threat to pts
Sen-V	Occurs, not a threat to pts
HHV-8	No known cases
WNV	Several cases reported
Enterovirus	Known donor viremia
<b>Prions</b>	
CJD	No known cases
vCJD	6 known cases



## 4 BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERTRAGUNG VON PATHOGENEN DURCH EIN BLUTPRODUKT

1. Das Spenderblut muss asymptomatisch sein und kein entsprechender Test vorhanden sein
2. Die Viabilität muß während der Lagerung aufrecht bleiben
3. Es muß eine seronegative Empfängerpopulation geben
4. Das Agens muss krankheitsauslösend sein

## Sources

## Cause

### Donor arm derived

- Inadequate donor arm disinfection
- Dimpled phlebotomy sites
- Skin coring

### Donor bacteraemia

- Asymptomatic donor due to a low grade infection or recovery from a recent bacterial illness
- Chronic low grade bacterial infection

### Contaminated collection equipment

- Transient bacteraemia
- Specimen collection tubes
- Blood bags

### Blood processing

- Defective blood bags
- Defective welds from sterile connection device
- Poor hygiene in processing areas



# TRANSFUSIONRELEVANTE VIREN

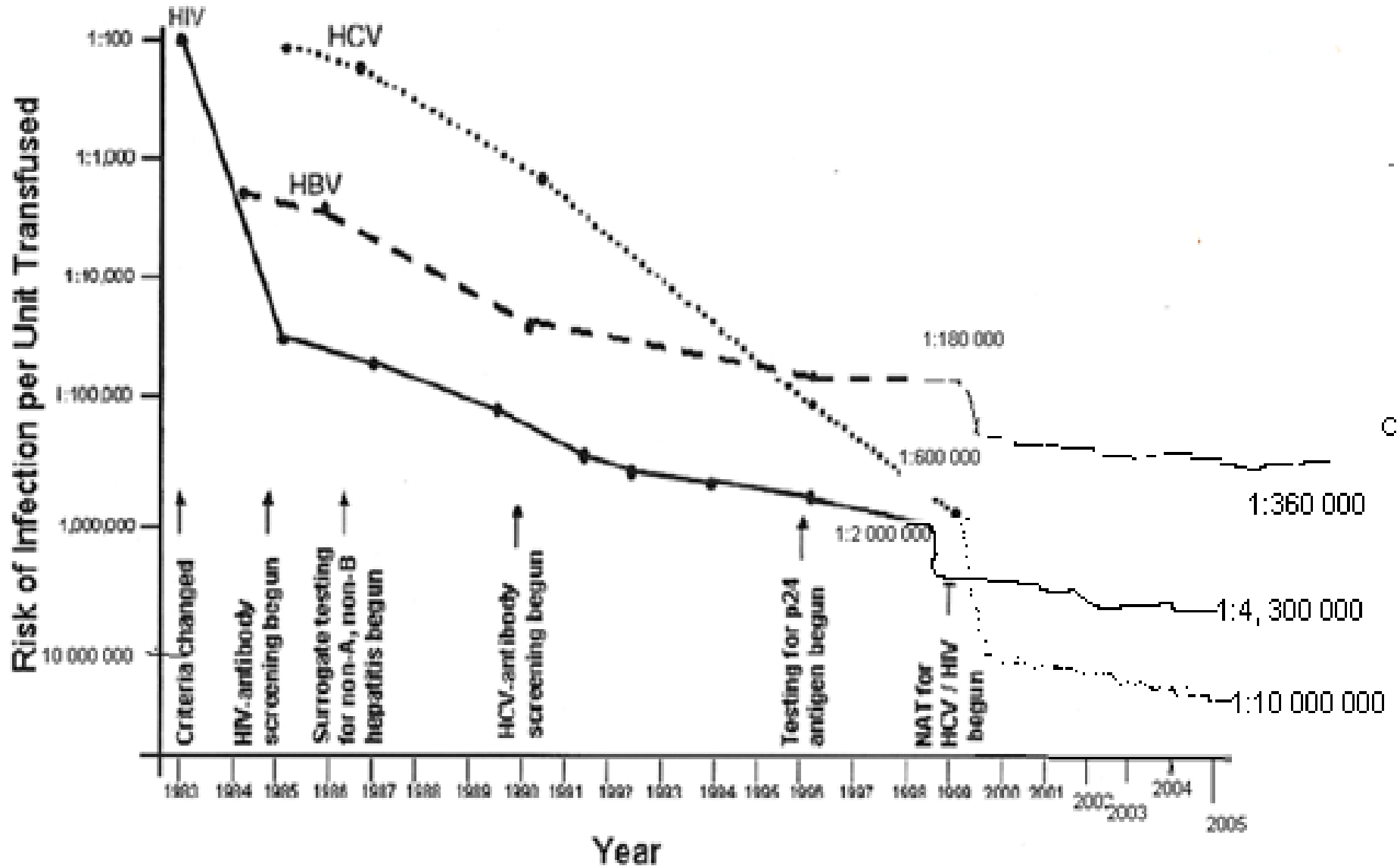
- 1. Routinetestung: HIV,  
HBV,  
HCV,  
HAV,  
Parvo - B 19
- Kein Screening CMV, WNV, etc „ emerging Viruses“

# Restrisiko HIV, HBV, HCV

Aus Liebe zum Menschen.



ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ





# Restrisiko HIV,HBV,HCV

DRK Baden- Württemberg 1997-2005 ca 31 500 000 Blutspender  
NAT-96 (nur NATpositiv:23HCV,7HIV,43HBV)

## Geschätztes Restrisiko

HBV	1 :	360 000	( 95% CI, 0,19-3,36 Mill )
HIV	1 :	4,300 000	( 95% CI, 2,39-21,37 Mill )
HCV	1 :	10,900 000	( 95% CI, 7,51-19,72 Mill )

**TATSÄCHLICHES RISIKO WAHRSCHEINLICH DEUTLICH GERINGER**

Houfar , Seyfried, Schmidt , Transfusion 2008,8.48 1558-66



# BAKTERIELLE KONTAMINATION



Summary of the available prospective studies evaluating the prevalence of bacterial contamination in whole blood–derived platelets, apheresis platelets, and red blood cell units.

Blood Produce Type	Reference	Positives per Number of Units Tested	Contamination Prevalence per 100,000 Units
WB-plts	Morrow et al <sup>32</sup>	6 per 74,598	8
WB-plts	Barrett et al <sup>33</sup>	1 per 4,272	23
WB-plts	Yomtovian et al <sup>34</sup>	6 per 15,705	38
WB-plts	Chiu et al <sup>35</sup>	10 per 21,503	46
WB-plts	Blajchman et al <sup>36</sup>	16 per 31,610	51
WB-plts	Leiby et al <sup>37</sup>	4 per 4,995	80
WB-plts	Blajchman et al <sup>38</sup>	7 per 10,065	70
A-plts	Morrow et al <sup>32</sup>	1 per 9,519	5
A-plts	Blajchman et al <sup>31</sup>	14 per 6,055	230
A-plts	Barrett et al <sup>33</sup>	5 per 17,928	28
A-plts	Yomtovian et al <sup>34</sup>	0 per 2,476	0
A-plts	Dziedzickowski et al <sup>39</sup>	1 per 5,197	19
A-plts	Aubuchon et al <sup>40</sup>	1 per 2,678	37
RBCs	Barrett et al <sup>33</sup>	1 per 31,385	3
RBCs	Dziedzickowski et al <sup>39</sup>	1 per 7,080	0
Overall	<i>n</i> = 15	89 per 274,379	32.4*

\* 95% confidence intervals 25.6 to 39.1

Abbreviations: A-plts, apheresis platelets; WB-plts, whole blood–derived platelets; RBCs, red blood cells; *n*, number of studies.



# BAKTERIELLE KONTAMINATION RBC

- Bakterielle Kontamination 0.03–0.3 % (D) and 17.5% (Ghana)  
(mean: 0.1-0.2%)
- Bakteriell bedingte TR 1 : 100 000 - 1 : 1 000 000
- Bakteriell bedingte Sepsis 1 : 250 000 (D)
- Mortalität 20 % (!)

Goldman M, Blajchman MA. Bacterial contamination. In: Popovsky MA, editor. Transfusion reactions, 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2001:129–54.

Walther-Wenke, Incidence of bacterial transmission and transfusion reactions by blood  
Westphal 2011 Kabi-Symposium

# BAKTERIELLE KONTAMINATION FFP

- **Niemand mag niedrige Temperaturen  $-30^{\circ}\text{C}$  ausser vielleicht Pinguine...)**
- **Niedrigste Kontaminationsrate aller Blutprodukte  $< 0.04\%$  in Deutschland**
- **Kritische Punkte: Auftauprozess  
Zeit vor der Verabreichung**



Walther-Wenke, Incidence of bacterial transmission and transfusion reactions by blood components, Clin Chem Lab Med 2008;46(7):919-925

- **Deutlich höhere Kontaminationsraten als bei RBC und FFP; DA Lagerung bei Raumtemperatur**
- **Kontaminationsrate gepoolt höher als Pherese**
- **0.02% (Canada) , 0.03 (USA), 1.7% (Brasilien),**
- **Inzidenz bakteriell bedingter TR 1 : 900 - 1 : 10 000 units (D)**
- **Sepsis 1 : 20 000 (USA)- 1 : 25 000 (D)**
- **Mortalität ca.25%.**
- **Häufigste Keime: Coagulase negative Staphylococcen, (CNS), Corynebakterien und Bacillus species (residente and transiente Hautkeime)**

Walther-Wenke, Incidence of bacterial transmission and transfusion reactions by bloodcomponents, Clin Chem Lab Med 2008;46(7):919-925

Goldman M, Blajchman MA. Bacterial contamination. In:Popovsky MA, editor. Transfusion reactions, 2nded.Bethesda, MD: AABB Press, 2001:129-54.

Rood et al., Distribution, origin and risk of coagulase negative staphylococci from plateletconcentrates, J Med Microbiol. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]



**Prevalence of transfusion-associated septic reactions per million ( $10^6$ ) apheresis platelets, whole blood–derived platelets, and red blood cell units transfused.<sup>17-19</sup>**

Study	Country	A-Plts	WB-Plts	Case Fatality Rate		
				- Plts	- RBCs	
Perez et al	France	31.8	71.8	31.3%	5.8	24.0%
Kuehnert et al	US	9.9	10.6	20.7%	0.2	60.0%
Ness et al	US	74.5	67.0	17.4%	ND	ND

**Abbreviations:** A-plts; apheresis platelets; WB-plts, whole blood–derived platelets; RBCs, red blood cells; ND, not determined.

## TRANSFUSION-RELATED RISK OF SECONDARY BACTERIAL INFECTIONS IN SEPSIS PATIENTS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

**Nicole P. Juffermans,<sup>\*†</sup> David J. Prins,<sup>\*</sup> Alexander P.J. Vlaar,<sup>\*†</sup> Rienk Nieuwland,<sup>‡</sup>  
and Jan M. Binnekade<sup>\*</sup>**

*<sup>\*</sup>Department of Intensive Care Medicine, <sup>†</sup>Laboratory of Experimental Intensive Care and Anesthesiology (LEICA), and <sup>‡</sup>Laboratory of Experimental Clinical Chemistry, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands*

Received 24 Sep 2010; first review completed 15 Oct 2010; accepted in final form 16 Nov 2010

- Long storage time (> 14 days) of RBC was associated with increased risk of infection (OR 1.25 95% CI, 1.04-1.51)

### Authors' conclusion:

- Transfusion of RBC and PC in septic patients represents an independent risk factor for the onset of secondary bacterial infection
- Immunomodulatory effects of transfusion causes adverse outcome in critically ill septic patients

penible Hautdesinfektion

Verwerfen des ersten Aliquots

Leukozytenfiltration

Bakteriendetektion vor Tf (PLT)

PATHOGENINAKTIVIERUNG (PLT)

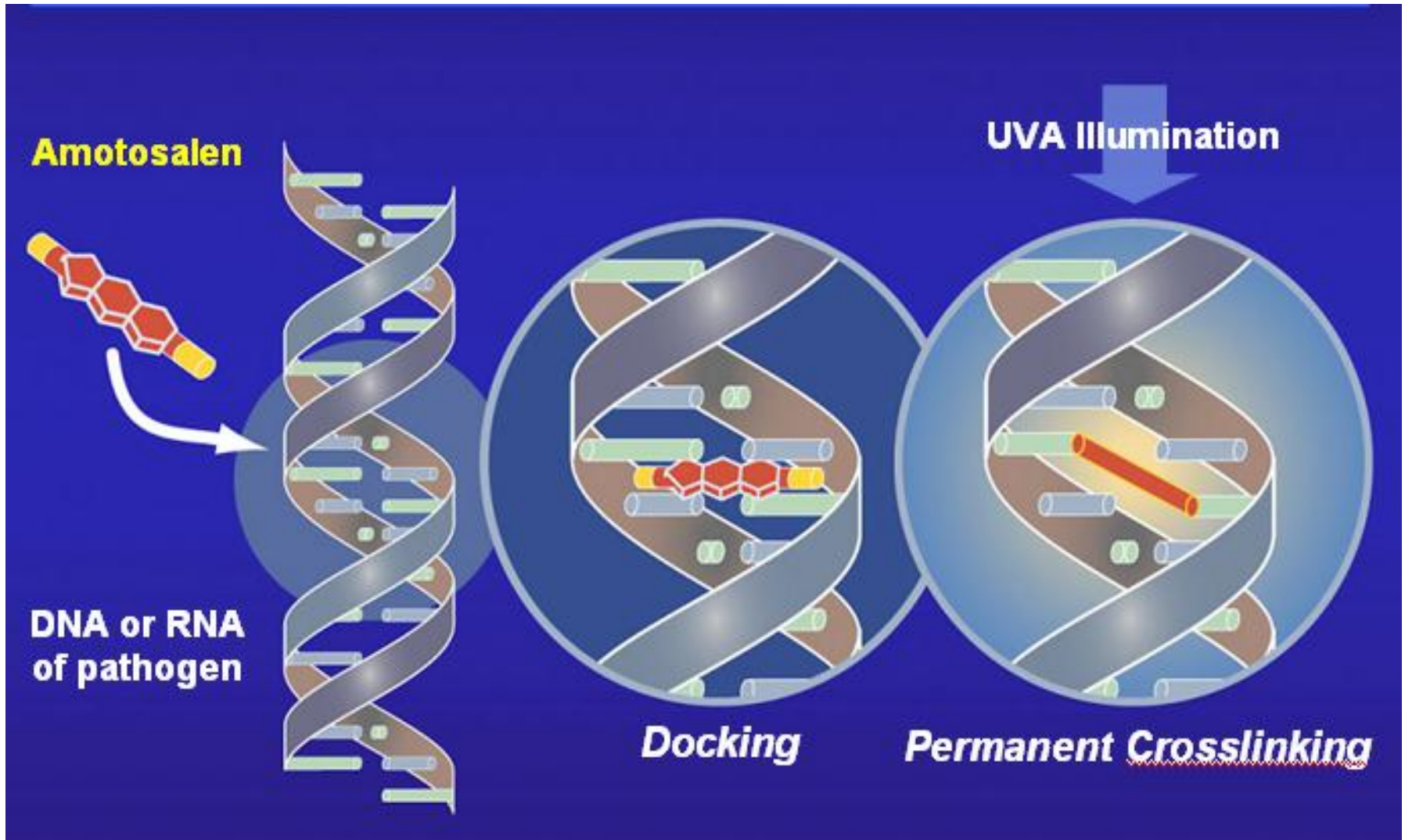
Ausweitung des Spenderscreenings

Indikationsstellung





# VERMINDERUNG DES RISIKOS







*Aus Liebe zum Menschen.*

ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

# WIE GEFÄHLICH IST DIE TRANSFUSION ??????????????????????



Blutspendezentrale für Wien, Niederösterreich und Burgenland

# SHOT 2009

Ery: 2 209 153, PLT 266 312, FFP 306 740 Cryo 121 555

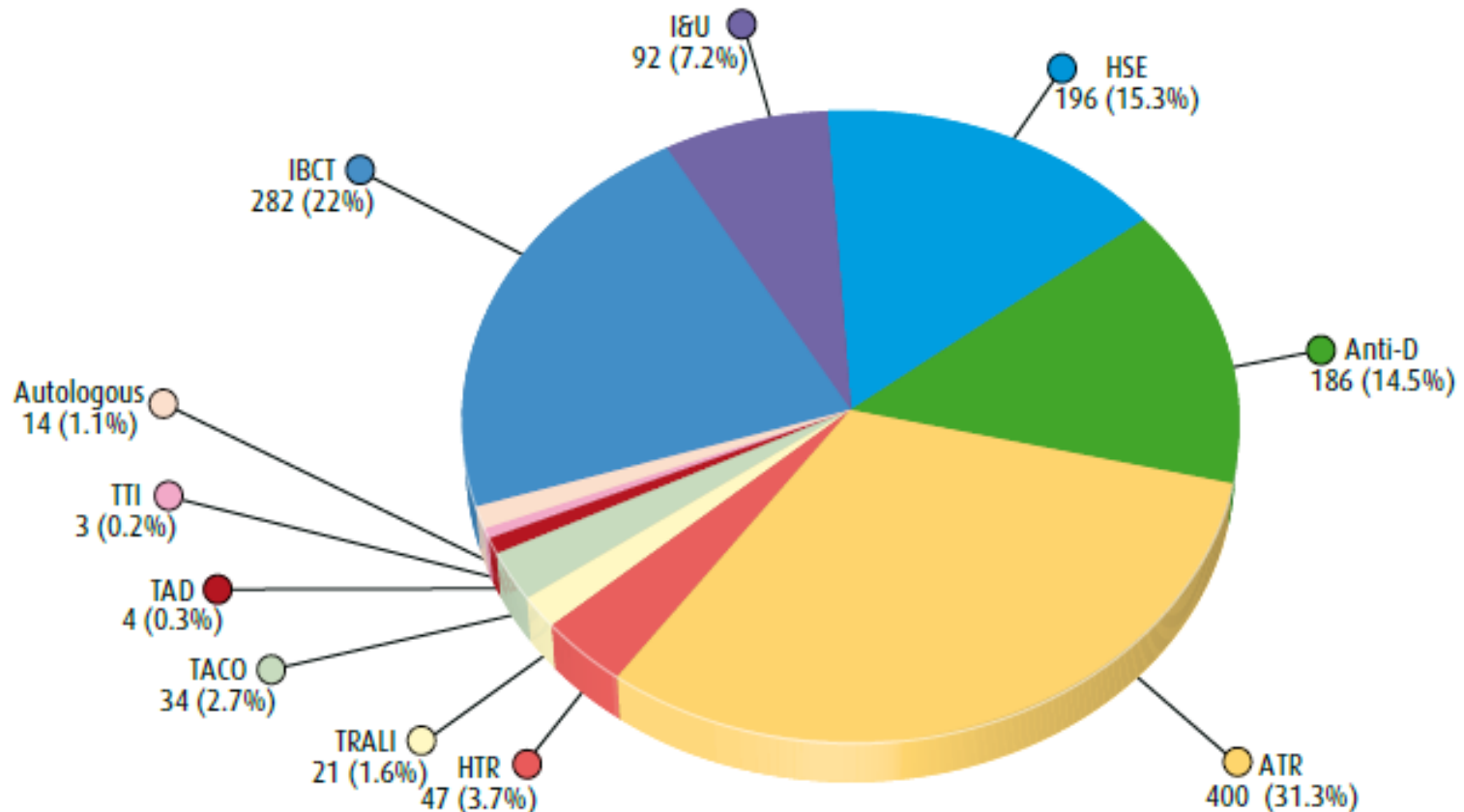
n = 2 903 760



Aus Liebe zum Menschen.

ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

Cases reviewed n = 1279



**12 Todesfälle: 1 Sepsis, 3 ABO, 1 IÜT, 1 ATR, 2 TRALI, 4 TACO**



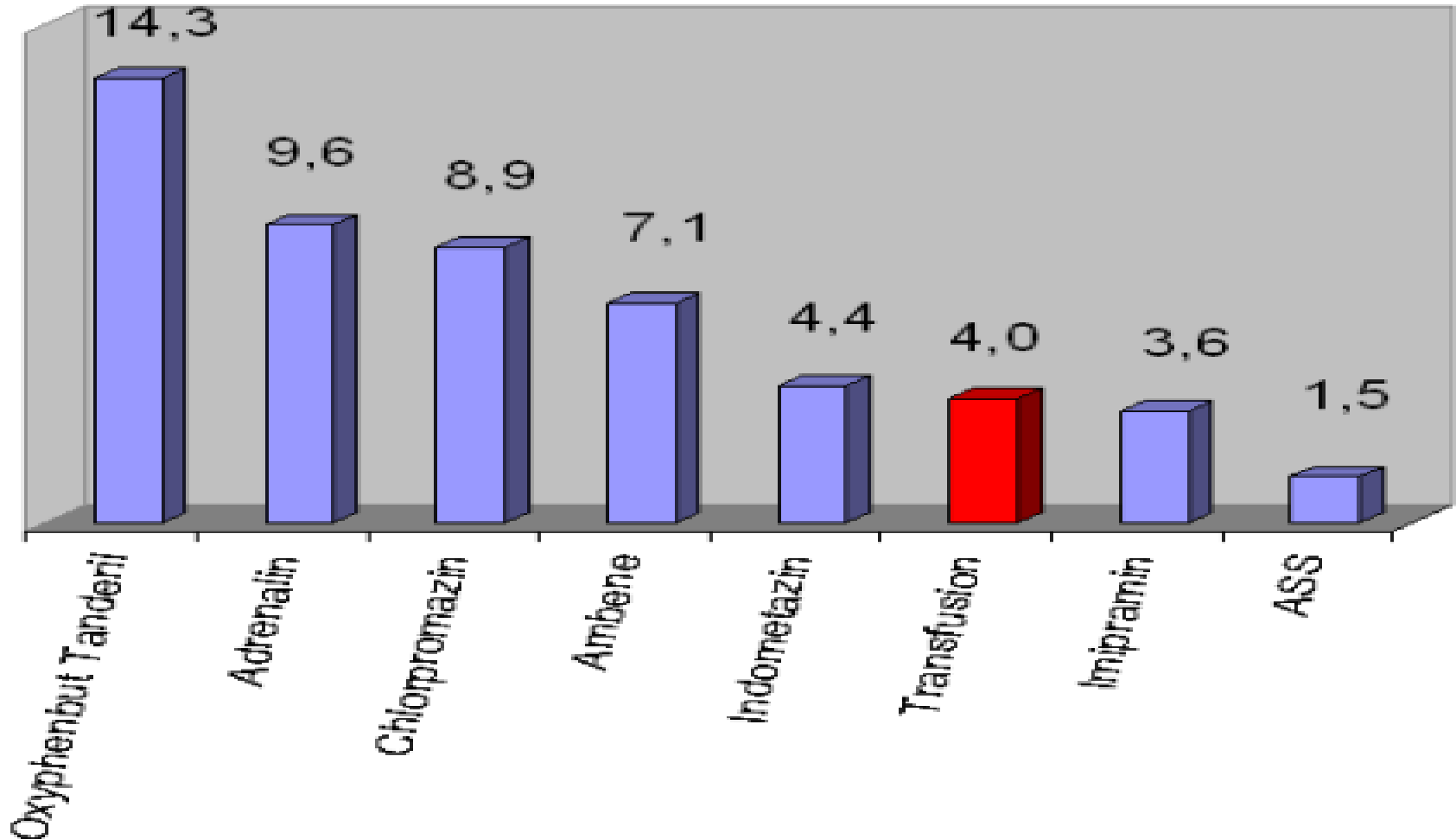
Aus Liebe zum Menschen.

ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

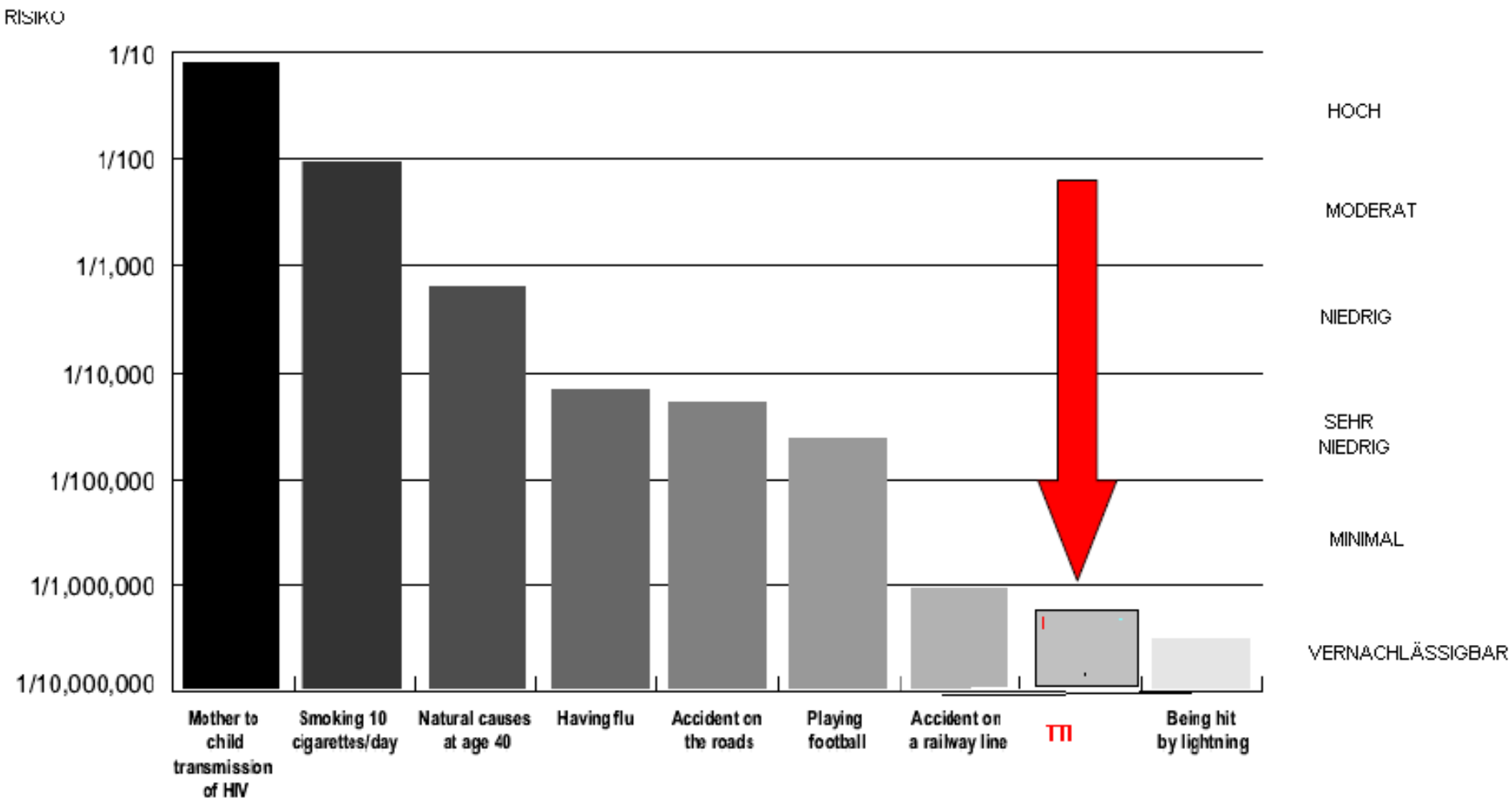
# R/M-Rate

(gemeldete Todesfälle / Mill. Verschreibungen)

Girdwood Br.J.Med.



# THERE ARE SEVERAL WAYS TO DIE.....



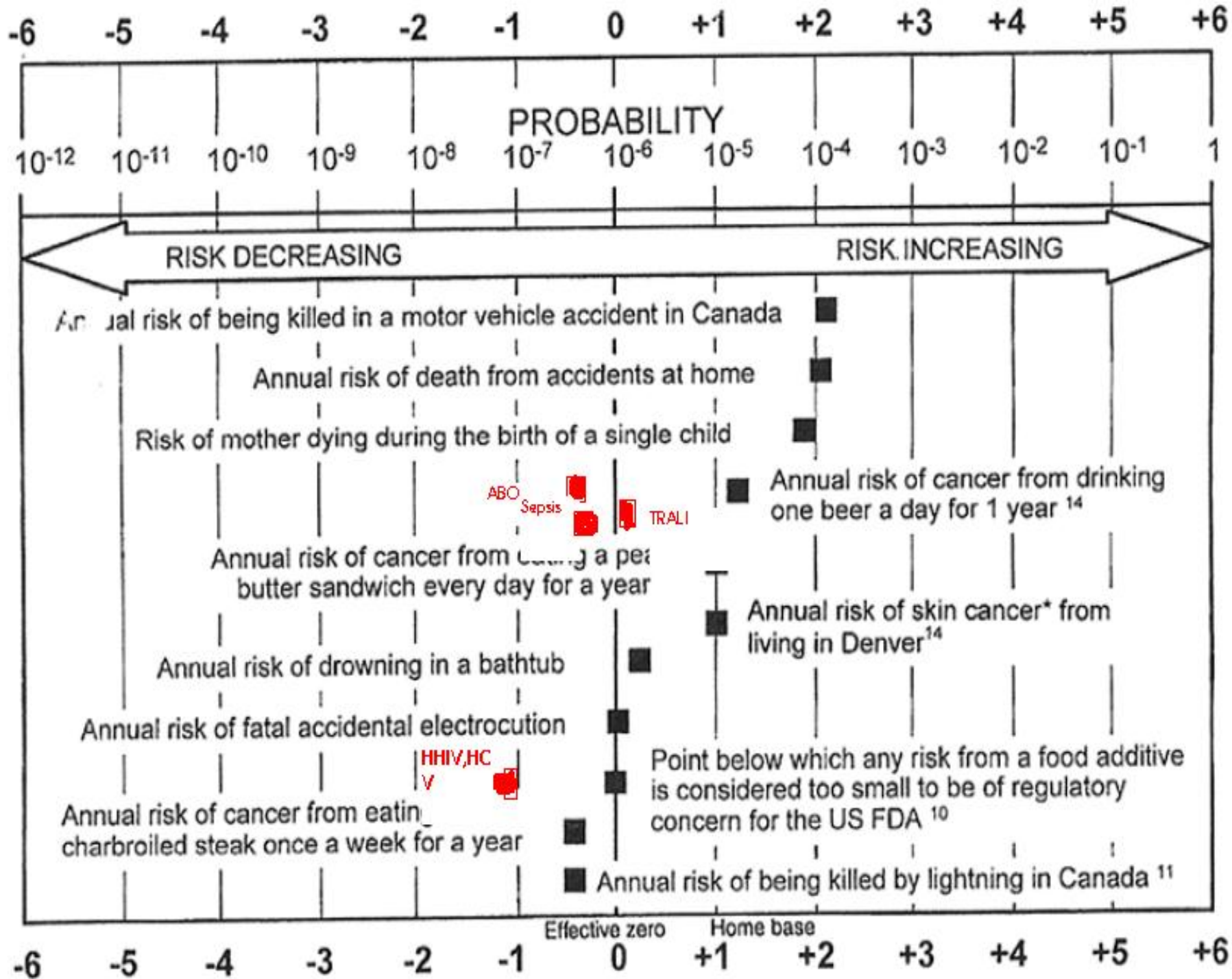
## TODESURASACHEN



# WAHRSCHEINLICHKEIT MORTALITÄT

ABO Unverträglichkeit	1 : 1 800 000 Konserven
Anaphylaxie ( 1: 150 000/ 1%M)	1 : 15 000 000 Konserven
TRALI ( 1 :3 000 000/ 20 % M)	1 : 9 000 000 Konserven
Sepsis (1: 250 000/20%)	1: 1 250 000 Konserven
HIV (1 : 5 000 000/ M 50%)	1: 10 000 000 Konserven
HCV (1 : 10 000 000/ M 20%)	1: 40 000 000 Konserven
HBV (1 : 350 000 /M 5%)	1: 7 000 000 Konserven

**JEDER ÖSTERREICHER BEKOMMT PRO LEBEN 4 KONSERVEN**





# ZUSAMMENFASSUNG

- Blut ist ein hochwirksames Medikament mit vergleichsweise geringer Nebenwirkungsrate, die bei Indikationsstellung zu beachten sind
- Pathogeninaktivierung wird das Risiko senken
- **BLUTTRANSFUSION IST BESSER ALS IHR RUF**



- **80% : Anti -HLA-Ak ,anti-HNA Ak, des Spenders bedingt**
- **20% Antikörperunabhängig -Aktivierung neutrophiler und Endothelzellen der Lunge.**